

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K06436

研究課題名(和文) チタン上でのリン酸カルシウム系化合物の生成に及ぼす溶液組成および流動の影響

研究課題名(英文) Effects of composition and flow of solution on the production of calcium phosphates on titanium

研究代表者

木村 勇雄 (KIMURA, Isao)

新潟大学・自然科学系・教授

研究者番号：00169921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：チタン板上にリン酸カルシウム系化合物(CaP)を生成させるプロセスにおいて、最適な溶液組成を疑似体液(SBF)組成に基づいて検討した。特にマグネシウムイオン濃度の影響を調査し、SBFを用いるよりも短時間でCaPを生成できる条件を見出した。結晶形態を制御するための共存化学種を調査した。微小反応器の有効空間内に規則的な高さの変化を設定し、SBFの流れに及ぼす影響を検討した。CaP生成に伴う溶液中のカルシウムイオンの減少を補充するためのマイクロカプセルを分散重合法により調製し、徐放特性を評価した。

研究成果の概要(英文)：The optimum composition of the reactant solution in a process for producing calcium phosphates (CaP) on a titanium plate was studied based on a simulated body fluid (SBF). In particular, the effect of magnesium ion concentration was investigated, and consequently a condition under which CaP can be produced within a duration shorter than using SBF was found. Coexisting species for controlling the morphology was investigated. The effect of ordered alterations in height of the effective space of a small reactor on the flow of SBF was discussed. Microcapsules to compensate the decrease in calcium ions which have been deposited as CaP were prepared by dispersion polymerization, and their releasing property was characterized.

研究分野：工学

キーワード：材料工学 化学工学 リン酸カルシウム

### 1. 研究開始当初の背景

整形外科や補綴歯科で使用されるリン酸カルシウム系化合物 (CaP) 被覆チタンインプラント材料を製造する方法として、チタンあるいはチタン合金板を疑似体液 (SBF) 中に数日間浸漬するプロセスがある[文献①~④]。このプロセスを静止した微小空間内で実施すると、CaP の生成が加速されることが知られている[文献⑤~⑨]。多くの場合、生体模倣を狙っているために反応溶液として SBF を用いる研究例が多いが、工業的製造においては生体模倣を狙う必然性はなく、SBF である必要はない。また、生体内では、体液が絶えず流動して患部に各種成分を供給しているの、生体外における CaP 生成においても反応溶液が流動する状況下で最適化されるものと推測される。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、原料溶液中にチタン板を浸漬し、CaP を析出させる過程において、化学的因子および物理的因子の両面からプロセスの最適化を図ることを目的とする。具体的には、以下の3項目を検討する。

(1) 化学的因子の検討事項として、SBF 組成を基に CaP 生成に対して有効な溶液組成を検討する。生成相の結晶特性に及ぼす共存化学種の影響を調査する。

(2) 物理的因子の検討事項として、微小空間の幾何学的形状を容易に変更できるように設計を見直す。装置内での SBF の流動状態を解析することにより、CaP 生成に及ぼす反応器内空間の幾何学的特性、SBF の流動条件および組成の影響を調査する。

(3) CaP 生成に伴う溶液中のカルシウムイオンの減少を自動的に補充するマイクロカプセルを開発する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 溶液組成の影響

SBF の構成化学種のうち、カルシウムイオンとリン酸水素イオン以外の主要な無機成分であるカリウムイオン、マグネシウムイオン、炭酸水素イオン、硫酸イオンについて組

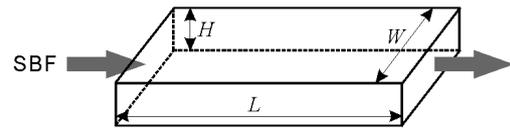


図1 有効空間

み合わせを変えて溶液を調製し、CaP の生成を試みた。このとき、イオン強度が一定となるように、不足分をナトリウムイオンおよび塩化物イオンで補償した。

チタン上に生成する CaP の形態制御を目的として、共存化学種の影響を調査した。ここでは、表面電位異方性を利用することとした。ヒドロキシアパタイト (HAp) は生体内の主要無機成分である CaP であるが、その c 面は負に帯電しているの、そこに吸着させるための化学種として、電離後に正電荷を有する *n*-ドデシルトリメチルアンモニウムブロミド (DTAB) およびフェニルトリメチルアンモニウムブロミド (PTAB) を用いた。

#### (2) 疑似体液流動の影響

本研究で用いる微小反応器は、内部に直方体の有効空間を有する。図1に示すように、流れ方向の長さ  $L = 30$  mm、幅  $W = 10$  mm、高さ  $H = 2.00$  mm とした。本研究期間以前に製作・使用してきた装置からの改良点として、装置内寸法精度は 50 マイクロメートル以内、表面粗さ 0.5 マイクロメートル以内と規定して、再製作した。装置内に  $H = 0.40$  mm あるいは 1.00 mm とするための平板スペーサーを設置し、高さを容易に変更できるようにした。また、図2に示すように、高さ 0.40 mm と 1.00 mm の流路高さを交互に変化させるスペーサーを設置することで装置内流れに変化を与えた。装置は透明アクリル樹脂製として流れを目視できるようにした。チタン板は有効空間下部に設置した。

微小反応器中に純水を流動させ、色素水溶液をトレーサーとしてインパルス注入し、排

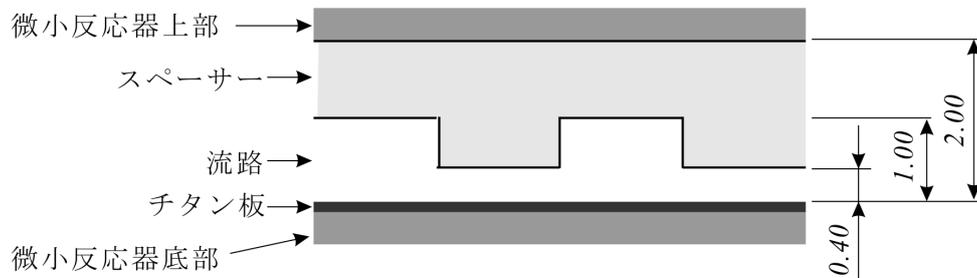


図2 流路高さの規則的変動

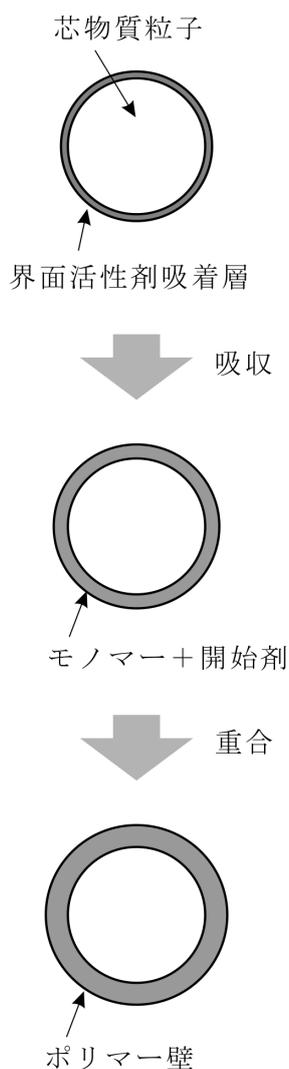


図3 マイクロカプセルの調製手順

出水中の色素濃度を分光光度計によって測定した。微小反応器を接続せずに導管のみを用いた場合を参照基準とし、Levenspielの方法[文献⑩]にしたがって分散数を評価した。

チタン板を機械的に研磨した後、NaOH水溶液およびCaCl<sub>2</sub>水溶液を用いて化学的表面処理[文献②]を行った。SBFを装置内部に満たして反応開始とし、定期的の間欠流通した。SBFとしては市販のGey平衡塩類溶液を用いた。反応時間は168h、反応温度は36.5℃とした。

反応溶液流動の効果を別視点から検討することを目的として、反応装置の回転がCaP粒子の生成に及ぼす効果を調査した。生成粒子の結晶性を強調するために、水熱下での合成を試みた。

#### (3) カルシウムイオン徐放マイクロカプセルの調製

芯物質となるカルシウム塩のモデル粒子として、化学的に比較的安定な炭酸カルシウム

を用いた。マイクロカプセル化の原理として分散重合法[文献⑩]を利用した。まず、図3に示すように、芯物質粒子表面に界面活性剤吸着層を形成させた。界面活性剤としては、一般的な低分子界面活性剤と高分子界面活性剤の混合系に、さらに中分子界面活性剤を加えた。吸着層にはモノマーとしてスチレンあるいはメタクリル酸メチル/アクリル酸混合物を吸収させ、重合させることでポリマー壁を形成し、マイクロカプセルを得た。その徐放特性を評価し、カプセル壁の形成を確認した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 溶液組成の影響

炭酸水素イオン濃度に最適値が存在することを見出した。硫酸イオンとマグネシウムイオンを含まない溶液中においてCaP生成の促進が認められた。各イオンの活量係数を試算し、異種イオン効果に基づいて最大の過飽和度が達成される溶液組成を設計した。

マグネシウムイオンを含まない反応溶液を用いて反応時間との関係を検討したところ、16時間までの助走期間の後、24時間までにCaPが生成し、SBFを用いるよりも迅速であることを確認した。

共存化学種としてDTABを用いると、長軸長、単軸長ともに成長する一方で、アスペクト比を小さくすることができた。PTABを用いた場合には、その傾向がより一層顕著となった。図4に示すように、PTAB濃度を大きくすると、各軸長の変化率 $L/L_0$ は無添加の場合と同程度だったが、アスペクト比の変化率 $r/r_0$ は著しく小さくなり、形態を制御することができた。

##### (2) 疑似体液流動の影響

レイノルズ数に対する分散数の増減を調査したところ、装置内高さごとに最大値が存在した。ただし、従来装置と比べると、装置内高さの影響は小さくなる傾向が認められた。分散数の値から、流れは押出理想流れに近いことが示唆された。レイノルズ数は、流れが全実験条件の下で層流であることを示した。トレーサーの流れを目視により観察したところ、図5に示すように流れの前線は放物線よりは曲率半径が大きい形状をなし、押出流れの予想を支持した。

SBFを流通して得たCaP生成量は従来装置を用いた場合と同様となった。ただし、全体的にデータのバラツキが小さくなっており、装置の寸法精度向上の効果が認められた。流れは層流なので、定常流動時には表面粗さの影響は受けないはずであるから、間欠流通の影響の要因は、流れのオンオフ時における高さ方向の速度成分であると判断した。

有効高さの規則的変動を設けた場合、CaP

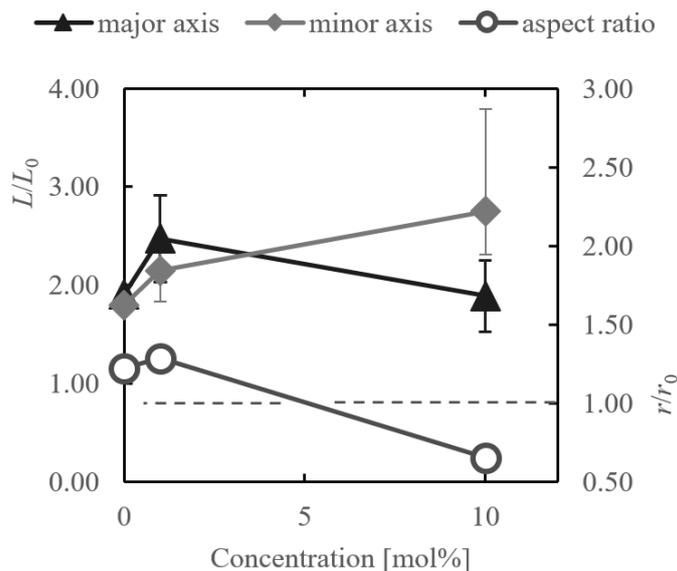


図4 共存化学種の影響

生成量は  $H = 0.40$  mm よりはむしろ  $1.00$  mm の結果に近くなった。高さで生成した CaP の分布との間に明確な相関は確認されなかった。装置内断面積が一定ではないため、分散数を利用する従来理論を適用できないので、新たな視点からの検討が必要である。

反応溶液の流動が HAp 粒子の成長を促進し、アスペクト比を増大させることを見出した。また、回転プロファイルによって、アスペクト比を変動させられることを見出した。この知見はチタン上で生成する HAp の結晶性制御に有用となるものと考えられる。

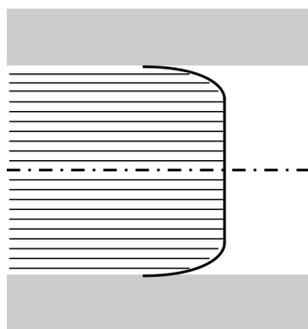


図5 装置内流れ前線の模式図

### (3) カルシウムイオン徐放マイクロカプセルの調製

はじめに炭酸カルシウムとしてカルサイトをを用い、界面活性剤濃度と界面活性剤吸着量との関係を調査した。中分子界面活性剤を用いることにより、全界面活性剤吸着量を増大させることができた。スチレン壁でカプセル化

した場合、被覆は完全とはならなかった。

次に、炭酸カルシウムとしてバテライトを用い、メタクリル酸メチル/アクリル酸共重合体壁を形成させた。得られたマイクロカプセルは水中では徐放性を示さなかったが、生理食塩水中では徐放性を示した。このことから、ポリマー壁は芯物質粒子を完全に被覆していることが確認された。溶液中のカルシウムイオンの減少に反応してカルシウムイオンを徐放するマイクロカプセルとして使用可能であることが示唆された。

### <引用文献>

- ① T. Kizuki *et al.*, "Preparation of bioactive Ti metal surface enriched with calcium ions by chemical treatment", *Acta Biomater.*, 6 巻, 2836–2842 (2010).
- ② H. C. Hsu *et al.*, "Formation of calcium phosphates on low-modulus Ti-7.5Mo alloy by acid and alkali treatments", *J. Mater. Sci.*, 45 巻, 3661–3670 (2010)
- ③ A. Rakngarm *et al.*, "Formation of hydroxyapatite layer on bioactive Ti and Ti-6Al-4V by simple chemical technique", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 19 巻, 1953–1961 (2008)
- ④ H. Takadama *et al.*, "XPS study of the process of apatite formation on bioactive Ti-6Al-4V alloy in simulated body fluid", *Sci. Tech. Adv. Mater.*, 2 巻, 389–396 (2001)
- ⑤ A. Sugino *et al.*, "Effect of spatial design and thermal oxidation on apatite formation on Ti-15Zr-4Ta-4Nb alloy", *Acta Biomater.*, 5 巻, 298–304 (2009)
- ⑥ Y. Totani *et al.*, "Acceleration of calcium phosphate formation on bioactive PMMA-based

- bone cement by controlling spatial design", *Mater. Sci. Eng. C*, 30 巻, 624–630 (2010)
- ⑦ A. Sugino *et al.*, "Induced deposition of bone-like hydroxyapatite on thermally oxidized titanium substrates using a spatial gap in a solution that mimics a body fluid", *J. Ceram. Soc. Japan*, 117 巻, 515–520 (2009)
  - ⑧ Y. Nakao *et al.*, "Enhancement of apatite-forming ability of parallelly aligned Ti-substrates with optimum gaps by autoclaving", *J. Ceram. Soc. Japan*, 118 巻, 483–486 (2010)
  - ⑨ A. Sugino *et al.*, "Gap effect on the heterogeneous nucleation of apatite on thermally oxidized titanium substrate", *Bioceram.*, 20 巻, 621–624 (2008)
  - ⑩ O. Levenspiel, "Chemical Reaction Engineering 3rd. ed.", Wiley, 293 (1998).
  - ⑪ I. Kimura *et al.*, "Encapsulation of aluminum flakes by dispersion polymerization of styrene in a nonaqueous system with reactive surfactants", *J. Appl. Polym. Sci.*, 81 巻, 675–683 (2001)

#### 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 8 件)

- ① 玉木秀人, 木村勇雄, “水熱合成ヒドロキシアパタイト粒子の形態に及ぼすトリメチルアンモニウム塩の影響”, 化学工学会第 83 年会, 2018 年 3 月 15 日, 関西大学 (大阪府・吹田市)
- ② R. Nakada, I. Kimura, “Effects of autoclave rotation on the morphology of hydroxyapatite particles synthesized hydrothermally”, 6th International Symposium of Fusion Technology, 2018 年 1 月 27 日, 新潟大学 (新潟県・新潟市)
- ③ 高井奨太, 木村勇雄, “チタン上での CaP 生成に及ぼすマグネシウムイオンの影響”, 2017 年材料技術研究協会討論会, 2017 年 12 月 2 日, 東京理科大学 (千葉県・野田市)
- ④ 久保田京介, 三上貴司, 田口佳成, 木村勇雄, “流通疑似体液中でのリン酸カルシウム系化合物の生成に及ぼす制限空間構造の影響”, 化学工学会第 82 年会, 2017 年 3 月 7 日, 芝浦工業大学 (東京都・江東区)
- ⑤ 佐藤直義, 田口佳成, 木村勇雄, “分散重合法によるマイクロカプセル化における界面活性剤組成の影響”, 化学工学会第 82 年会, 2017 年 3 月 7 日, 芝浦工業大学 (東京都・江東区)
- ⑥ 久保田京介, 三上貴司, 田口佳成, 木村勇雄, “チタン板の研磨処理がリン酸カルシウム生成に及ぼす影響”, 化学工学会第 81 回年会, 2016 年 3 月 15 日, 関西大学 (大阪府・吹田市)
- ⑦ 鈴木浩正, 三上貴司, 田口佳成, 木村勇雄, “チタン上でのリン酸カルシウム生成に

及ぼす炭酸水素イオンの影響”, 化学工学会第 81 回年会, 2016 年 3 月 14 日, 関西大学 (大阪府・吹田市)

- ⑧ 佐藤直義, 田口佳成, 木村勇雄, “分散重合法によるマイクロカプセル化における界面活性剤組成の影響”, 化学工学会第 81 回年会, 2016 年 3 月 14 日, 関西大学 (大阪府・吹田市)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

木村 勇雄 (KIMURA Isao)  
新潟大学・自然科学系・教授  
研究者番号：00169921

##### (2) 研究分担者

田口 佳成 (TAGUCHI Yoshinari)  
新潟大学・自然科学系・准教授  
研究者番号：30293202

三上 貴司 (MIKAMI Takashi)  
新潟大学・自然科学系・准教授  
研究者番号：30534862